



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARININ 1.DERECE YAKINLARINDA
AİLESEL BEHÇET TARAMASI: ANA FEMORAL VEN DUVAR
KALINLIK ÖLÇÜMÜNÜN ERKEN TANIDA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AYŞE ELİF BONCUKCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARININ 1.DERECE YAKINLARINDA
AİLESEL BEHÇET TARAMASI: ANA FEMORAL VEN DUVAR
KALINLIK ÖLÇÜMÜNÜN ERKEN TANIDA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AYŞE ELİF BONCUKCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. FATMA ALİBAZ ÖNER

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Tez yazım sürecinde bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Fatma Alibaz'a, çalışmanın her aşamasında desteklerini esirgemeyip yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Haner Direskeneli'ye ve Prof. Dr. Tülin Ergun'a,

Destekleri için Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Doç. Dr. Rabia Ergelen'e, Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Dilan Karavelioğlu, Dr. Baha Zaben ve Dr. Erhan Topal'a,

İstatistik değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen sevgili dostum Dr. Esra Gemici'ye ve Dr. Şevket Girgin'e,

Tüm süreçte aktif olarak çalışıp yardımları ve dostlukları ile bana yardım eden sevgili Tıp Fakültesi Dönem 5 öğrencilerimiz Elif Nur Alkan, Dilara Kaş ve Gamzenur Kaya'ya,

Asistanlık sürecinde ve tez sürecinde zor zamanlarımda yanımda olan dertlerimle dertlenen ve tecrübeleri ile yol gösteren sevgili dostlarım Dr. Aslı Karaibrahim, Dr. Semanur Erdem, Dr. Zeynep Dilara Selçuk ve Dr. Nisanur Sarıyar'a,

Hayatımın her safhasında takıldığım noktada beni kaldıran, öğütleri ile yol gösteren sevgilerini esirgemeyen canım aileme her şey için teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Elif Boncukcuoğlu

Mart 2023, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Behçet Hastalığı Tanımı ve Tanı Kriterleri.....	6
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Etiyopatogenez.....	8
2.4. Klinik Bilgiler.....	10
2.4.1. Oral aft.....	10
2.4.2. Genital ülser	10
2.4.3. Eritema nodozum.....	10
2.4.4. Yüzeysel tromboflebit.....	11
2.4.5. Papülopüstüler lezyonlar	11
2.4.6. Paterji fenomeni.....	11
2.4.7. Eklem tutulumu	12
2.4.8. Göz tutulumu	12
2.4.9. Gastrointestinal tutulum.....	12
2.4.10. Nörolojik tutulum	13
2.4.11. Vasküler tutulum	13
2.5. Femoral Venöz Duvar Kalınlık Ölçümü.....	14
2.6. Ailesel Behçet Hastalığı.....	14
3. METOD.....	16
3.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	17
3.2. Behçet Sendromu Aktivite Skorlaması(BSAS).....	18
3.3. Venöz Doppler Ultrasonografi.....	19
3.4. Paterji Testi.....	19

3.5. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	29
SONUÇ	32
KAYNAKLAR.....	33
EKLER	42
EK-1 : Hasta Takip Formu	42
EK-2 : Hasta Yakını Bilgi Formu.....	45



TABLO LİSTESİ

Tablo.1 Behçet tanı kriter setleri

Tablo 2. Behçet hastalarının tanımlayıcı demografik özellikleri

Tablo 3. Behçet hastalarının tanımlayıcı klinik özellikleri

Tablo 4. Behçet hasta yakınları tanımlayıcı özellikleri

Tablo 5. Behçet hasta yakınları klinik sorgulama anketi verileri

Tablo 6. Klinik değerlendirme grubu hasta yakınları klinik özellikleri

Tablo 7. Hasta yakını sağ ve sol AFV duvar kalınlık ölçümleri

Tablo 8. Semptomlara göre sağ ve sol AFV duvar kalınlık ölçümleri

Tablo 9. Semptomlara göre sağ ve sol AFV duvar kalınlık ölçümlerinin 0,5 mm anlamlılık değerleri

Tablo 10. Semptom sıklığına göre AFV ölçümleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. BH etiyopatogenezi

Şekil 2. Çalışma katılımcı şema

Şekil 3. Behçet hasta ve hasta yakınlarının akrabalık dereceleri



KISALTMALAR

AFV: Ana Femoral Ven

ASH: Antijen Sunan Hücre

BH: Behçet hastalığı

BSAS: Behçet Sendromu Aktivite Skoru (Behçet's Syndrome Activity Score)

CFV: Comman femoral vein

DVT: Derin Ven Trombozu

EN: Eritema Nodosum

GIS: Gastrointestinal Sistem

GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Analizleri (Genom wide association study)

GU: Genital Ülser

HLA: İnsan lökosit Antijen (Human Leukocyte Antigen)

ICBD: Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (The International Criteria for Behçet's Disease)

IQR: Çeyrek açıklık oranı

ISG: Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group)

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

NET: Nötrofilik Extraselüler Ağ (Neutrophil Extracellular Traps)

OA: Oral aft

PPL: Papülopüstüler Lezyonlar

Th: T Lenfosit Helper

US: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

YT: Yüzeysel Tromboflebit

ÖZET

GİRİŞ: Behçet Hastalığı(BH) sıklıkla eski ipek yolu ülkelerinde izlenen, patogeneğinde genetik ve çevresel etkenlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle sporadik olmakla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda ailesel agregasyon gösterilmiştir.

AMAÇ: Çalışmamızda Behçet hastalarının 1.derece yakınlarının BH klinik semptom ve bulguları açısından taranması ve ana femoral ven duvar(AFV) kalınlık ölçümünün ailesel BH'nın erken tanısında ek faydası olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

METOD: Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji bilim dalı Behçet kliniğinde izlemde olan 129 Behçet hastası ve bu hastaların 230 1.derece yakını dahil edildi. Behçet hastaları ve hasta yakınları demografik veriler ve BH klinik bulguları açısından sorgulandı. Klinik muayeneyi kabul eden 111 hasta yakınına paterji testi ve ultrasonografik olarak AFV duvar kalınlık ölçümleri yapıldı. Ölçüm yapılan hasta yakınları ISG ve ICBD kriter setlerine göre sınıflandırıldı ve kriter setlerini karşılamayanlar BH için oral afta ek olarak anlamlı en az bir klinik bulgusu olması halinde 'Şüpheli BH' grubuna dahil edildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan hasta yakınlarından %47,4'ü kadın, %52,6'sı erkek olup ortalama yaş 32 olarak gözlenmiştir. 230 hasta yakınına yapılan klinik sorgulamada en sık bulgu olarak oral aft %46,5 oranında gözlenmiş olup eklem tutulumu %31,3, folikülit %28,3 ve EN %11,8 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda 111 hasta yakınına klinik muayene yapılmış ve bunlardan 10'una BH tanısı konulmuştur. BH tanısı alan 10 kişiden 8'inde femoral ven duvar kalınlığı 0,5 mm ve üzeri cut-off değerinde saptanmıştır. AFV kalınlık oranları ISG ve ICBD tanı kriter setini karşılayan grupta karşılamayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır($p<0,001$). Şüpheli BH grubuna dahil edilenlerin AFV duvar kalınlık ölçümleri Şüpheli BH grubunda olmayanlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir($p:0,003$). OA, GU, folikülit veya EN semptom varlığı ile AFV

duvar kalınlık artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir(p:0,004, p<0,001 ve p:0,002). Semptom sayısı ve venöz duvar kalınlık artışı arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır(r:0,419).

SONUÇ: Çalışmamızda Behçet hastalarının 1.derece yakınlarında %9 oranında yeni BH tanısı konulmuştur. Ayrıca hasta yakını grubunda artmış OA, GU, EN, folikülit ve eklem tutulum sıklığı gözlenmiştir. AFV kalınlık ölçümleri BH için ISG ve/veya ICBD tanı kriter setini karşılayan hasta yakınlarının %80'inde 0,5 mm ve üzeri cut-off değerinde saptanmıştır. AFV kalınlığı şüpheli BH grubunda da yüksek saptanmış olup sonuçlarımız Behçet hastalarının 1. Derece yakınlarında erken BH hastalığı tanısında AFV duvar kalınlığını ölçümünün faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Tanı kriterlerini karşılamayan, az sayıda semptom veya bulgusu olan şüpheli BH grubunun takibinde artmış AFV kalınlığının BH gelişimini predikte edip etmediği çalışmamızın longitudinal takip verileri ile netleşecektir.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Behçet's Disease (BD) is a chronic inflammatory disease that is frequently observed in the old Silk Road countries. Genetic and environmental factors play a role in its pathogenesis. Although it is usually seen sporadic, familial aggregation was shown in previous studies.

OBJECTIVES: In this study, we aimed to assess first degree relatives of Behçet's patients regarding BD clinical symptoms and signs, and also evaluate common femoral vein (CFV) wall thickness measurement to assess the value of CFV wall measurement in the early diagnosis of familial BD.

MATERIALS AND METHODS: 129 Behçet's patients, who were followed up in the Marmara University Faculty of Medicine, Rheumatology Department Behçet Clinic and 230 first-degree relatives of these patients were included in the study. Behçet's patients and their relatives were questioned in terms of demographic data and clinical symptoms and findings of BD. Pathergy test and ultrasonographic CFV wall thickness measurements were performed on 111 relatives of patients who accepted the clinical evaluation.

The relatives of the patients were classified according to the ISG and ICBD criteria sets. Among the relatives of patients who didn't meet the criteria sets and had at least one clinical finding in addition to oral aphthae were categorized as in the "Suspicious BD" group.

RESULTS: 230 first degree of relatives of whom 47,4% were female and 52,6% were male, median age was 32 years. In the clinical assessment of 230 patient's relatives, oral aphthae was observed as the most common sign with rate of 46,5%. Among other findings, joint involvement was observed with a rate of 31,3%, folliculitis with a rate of 28,3%, and EN with a rate of 11,8%. In our study, 111 patient's relatives were examined in the clinic and 10 of them were diagnosed with BD. CFV wall thickness was determined as 0.5 mm and above cut-off value in 8 of 10 people, who were newly diagnosed with BD. CFV thickness ratios were observed that statistically higher in the group meeting the ISG and ICBD diagnostic criteria ($p < 0.001$). CFV thickness

measurements of suspicious BD group were found to be statistically higher than non-suspicious BD group's measurements (p:0.003).

Presence of OA, GU, folliculitis or EN symptoms were significantly associated with CFV wall thickness (p:0.004, p<0.001 and p:0.002). There was a moderate correlation between the number of symptoms and the increase in venous wall thickness (r:0.419).

CONCLUSION: In our study, 9% of the first-degree relatives of Behçet's patients were diagnosed with BD. Additionally, we observed increased frequency of OA, GU, EN, folliculitis and joint involvement in the first degree relatives of Behçet's patients.

CFV thickness measurements were found at a cut-off value of 0.5 mm and above in 80% of patients' relatives who met the ISG and/or ICBD diagnostic criteria for BD.

CFV thickness was also found to be high in the suspicious BD group, and our results suggest that CFV wall thickness may be beneficial in the diagnosis of early BD disease in the first degree relatives of Behçet's patients. The longitudinal follow-up data of our study will clarify whether increased CFV thickness predicts the development of BD in the follow-up of the suspicious BD group that does not meet the diagnostic criteria and has few symptoms or signs.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı(BH) tekrarlayan oro-genital ülserler ve üveit ile karakterize, ancak vasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumunun da olduğu, kronik, tekrarlayıcı, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. BH'da mortalite ve morbiditenin esas nedeni oküler, vasküler ve nörolojik tutulumdur.

BH'da patogenezi henüz netleşmemiş olmakla birlikte genetik ve çevresel faktörler tartışılmaktadır. BH özellikle eski ipek yolu üzerindeki ülkelerde sık görülmekte olup genetik olarak en sıkı ilişki HLA - B51 ile gösterilmiştir. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada başka genetik lokuslar da gösterilmiştir(1).

BH genellikle sporadik olmakla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda ailesel agregasyon gösterilmiştir (2,3,4). Ailesel behçet agregasyonu dışında Behçet hastalarının birinci derece yakınlarında artmış izole manifestasyonlar(oral ülser, genital ülser, pozitif paterji testi) da gözlenmiştir(5,6,7).

Çalışmamızda Behçet hastalarının 1.derece yakınları BH klinik semptom ve bulguları açısından taranması ve ana femoral ven duvar kalınlık ölçümünün ailesel BH'nın erken tanısında ek faydası olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı Tanımı ve Tanı Kriterleri

Behçet hastalığı(BH) ilk olarak 1937’de oral aft, genital ülser ve inflamatuvar göz hastalığı şeklinde üçlü kompleks olarak Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra bu hastalarda akneiform lezyonlar ve eritema nodozum(EN) da bildirilmiştir(8). Devam edegelen süre içinde hastalığın esasen bir vaskülopati olduğu ortaya konmuş klinik olarak artrit, vaskülit, gastrointestinal tutulum, genitoüriner tutulum ve nörolojik tutulum yaptığı gösterilmiştir(9).

2020 yılında yayınlanan bir araştırmada ise Rekürren Aftöz Stomatit, PFAPA Sendromu ve Behçet hastalarının olduğu 3 kohort karşılaştırılmış, gen lokuslarında anlamlı eşleşmeler bulunmuştur ve aynı çalışmada bu 3 klinik tablonun Behçet spektrum bozukluğu olarak isimlendirilmesi önerilmiştir(10).

BH’nın patognomik laboratuvar, görüntüleme, histolojik bulgusu olmadığından tanısı klinik ile konur. Klinisyene yardımcı olması için çeşitli kriter setleri yayınlanmıştır. Son olarak 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu [International Study Group (ISG)], 2003 yılında Japon modifiye kriter seti ve 2014 yılında Uluslararası Behçet Kriterleri [The International Criteria for Behçet’s Disease (ICBD)] geliştirilmiştir. ISG kriterlerine göre rekürren oral aft(OA) zorunlu olmakla beraber 4 minör kriterden 2’sinin varlığı BH tanısı koydurur(11). ISG kriterlerinin sensitivitesi %85, spesifitesi %96’dır ve birçok çalışmayla valide edilmiştir(12). ISG kriterlerinin düşük sensitivitesi sebebiyle tanıda yetersiz olabileceği kaygısıyla 2014’te ICBD kriter seti oluşturulmuştur. ICBD kriterleri %94,8 sensitivite, %90,5 spesifite göstermektedir(13). ISG kriterleri ile karşılaştırıldığında ICBD kriterlerinde sensitivitenin arttığı ancak spesifitenin düştüğü saptanmıştır. ISG, ICBD ve Japon kriter setleri karşılaştırmalı olarak Tablo-1’de verilmiştir.

İzole vasküler, nörolojik tutulum veya ISG tanı kriterlerini karşılamayan ve ciddi organ tutulumu olan hastalarda tanı ve tedavi kararları klinisyen için halen zorlayıcı olabilmektedir.

Tablo 1. BH tanı kriter setleri

	Japon Kriterleri	ISG(1990)	ICBD(2014)
Oral Aft	Majör	Majör	2 puan
Genital Ülser	Majör	Minör	2 puan
Cilt lezyonları	Majör	Minör	1 puan
Üveit	Majör	Minör	2 puan
Paterji	x	Minör	1 puan
Artrit	Minör	x	x
Epididimit	Minör	x	x
GİS	Minör	x	x
Nörolojik	Minör	x	1 puan
Vasküler	Minör	x	1 puan

Japon Kriter Tanı	Komplet: 4 Majör İnkomples: 3 Majör/ Üveit+1 majör veya 2 Minör/ 2 Majör +2 Minör
ISG	Oral Aft + 2 Minör
ISBD	4 puan ve üzeri

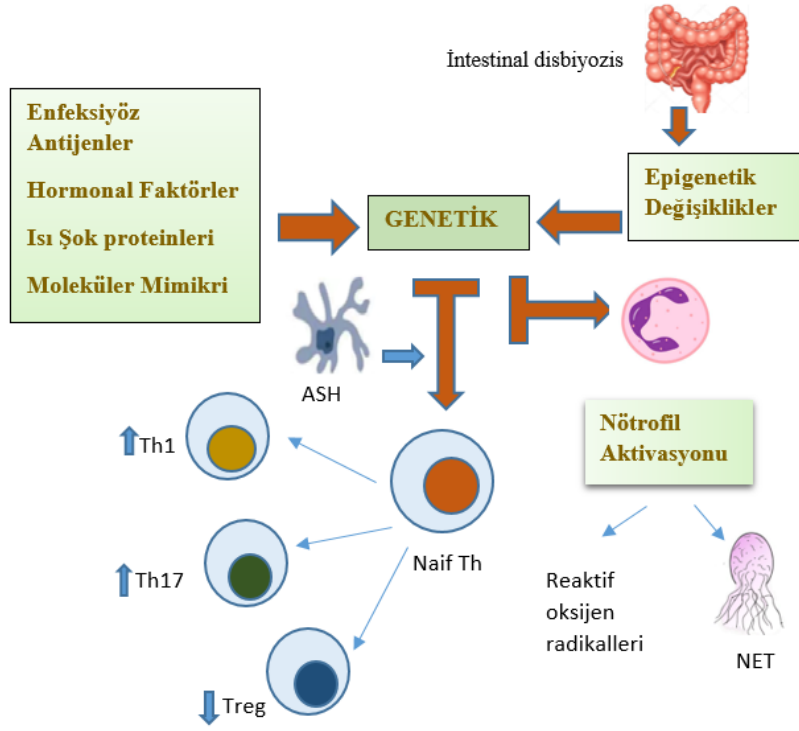
2.2. Epidemiyoloji

BH prevalansı “İpek Yolu” olarak adlandırılan Uzakdoğu’dan Akdeniz bölgesine uzanan bölgede yüksek seyretmekte olup Türkiye’de yapılan epidemiyolojik analizler de bunu destekler niteliktedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalans oranları farklılık göstermekle birlikte 100 000 de 80-370 olarak izlenmiş olup diğer İpek Yolu ülkelerinden İsrail’de 50-120, Japonya’da 7-13,5, Kore’de 35,7 olarak gözlenmiştir. Avrupa ülkelerinde ise 0.3-3,8 oranları bildirilmiştir(13-21).

Hastalık genellikle 3. ve 4.dekatta tanı almaktadır ve 40 yaş sonrası başlangıç nadirdir. Kadınlar ve erkeklerde benzer oranlarda görülmekle birlikte genç erkeklerde göz, damar bulguları kadınlarda ise EN daha sık olarak izlenmektedir(22,23).

2.3. Etiyopatogenez

Hastalığın “İpek Yolu” ülkelerinde sıklıkla görülmesi, daha önce aynı ülkede farklı ırklar üzerindeki analizlerde hastalığın belirli ırklar arasında belirgin görülmesi genetik geçişe işaret etmektedir(24). Yapılan genetik çalışmalarda en güçlü eşleşme HLA B51 (insan lökosit antijeni) geni ile görülmüş olup yüksek prevalans bölgelerinde gen taşıyıcılığı hasta bireylerde %50-80 oranlarına ulaşmaktadır(25). Diğer sınıf 1 MHC(majör histocompatibility complex) genlerinden HLA Cw 1602 ve HLA A26 ile ilişki de ek olarak bildirilmiştir(26). HLA B51’in hastalığın etyopatogenezindeki etkisini direkt veya dolaylı olarak başka bir patojenik gen aracılığıyla gerçekleştirdiği tartışmalıdır. HLA B51 hastalarında ERAP1 mutasyonu ile olan epistazis bildirilmiştir(27). ERAP1 MHC-I molekülüne bağlanan peptid moleküllerini kırmakla görevlidir ve hastalıkla ilişkili ERAP1 varyantları, inflamasyon indükleyici peptitlerin üretilmesi veya koruyucu peptitlerin ortadan kaldırılması üzerinden patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir(28). Tüm genom analizlerinde(GWAS) IL23R-IL12RB2, IL10, STAT4, CCR1-CCR3, KLRC4, TNFAIP3 VE FUT2 lokuslarındaki genlerin de hastalık ile ilişkileri ortaya konmuştur(29).



Şekil 1. BH etiopatogenezi

Hastalığın patogenezi hem adaptif hem doğal bağışıklık sisteminin rol oynadığı gösterilmiştir. Aktive nötrofiller üretimi ile artmış NET(nötrofilik extraselüler ağ) ve artmış oksidasyon ile birlikte fibrinojen oksidasyonu ve endotel disfonksiyonunun özellikle vasküler tutulum ve tromboz üzerindeki etkileri bildirilmiştir(30,31). Edinsel immünyetede özellikle yardımcı T hücrelerinden(Th) Tip 1 ve tip 17 inflamasyonda aktif rol oynamaktadır(32). Th1 kaynaklı artmış interlökin(IL)-2, IL-12, IL-18 ve interferon gama seviyeleri, Th17 kaynaklı IL-17, IL-21, IL-22 ve IL-23 sitokinlerinde artmış üretim aktif BH'larda daha önce raporlanmıştır(33).

Genetik mekanizmalar yanında açıklanmış epigenetik mekanizmalar da bulunmaktadır. Bu mekanizmalardan özellikle son dönemde dikkat çeken intestinal disbiyozistir(34). BH'larda intestinal disbiyozis ve bunun sonucunda bağırsaktaki kısa zincirli yağ asidi üreten bakteri sayısında azalma Th17/Treg hücre oranında Th17 lehine etki etmektedir(9).

BH patogenezi stres, gıda tüketimi, mekanik faktörler, oral hijyen, hormonal faktörler, sigara kullanımı ve enfeksiyöz etkenler tetikleyici etken olarak rol oynamaktadır(35).

Enfeksiyon ajanlarından özellikle *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* ve *Prevotella* türleri ile kolonizasyonun BH patogenezindeki etkileri daha önce bildirilmiştir(36,37).

2.4. Klinik Bilgiler

2.4.1. Oral aft

Tekrarlayıcı OA en sık görülen bulgudur ve genellikle ağrılı, oval, eritemli sınırları olan sarımsı pseudomembran ile örtülü lezyonlardır(38). Daha çok minör(<1 cm) olarak izlenmekle birlikte majör(1-3 cm) veya herpetiform(çoklu 1-3 mm) formlar da görülmektedir. Majör ülserler iyileşirken skar bırakabilmektir(39). International Study Group (ISG) BH tanı kriterlerine göre 12 aylık periyotta en az 3 defa tekrarlayan OA mevcut olmalıdır(11).

2.4.2. Genital ülser

Genital ülser(GU) yaklaşık %57-93 oranlarında gözlenen ve OA' ya göre daha spesifik olarak gözlenen bir bulgudur. Genellikle ağrılı, oval, düzgün sınırlı ve yerleşim olarak erkeklerde sıklıkla skrotum kadınlarda labium majus üzerinde gözlenmektedir(40). Genellikle 10-30 gün içerisinde iyileşirler ve iyileşirken majör ülserler %90 oranında skar bırakırken minör ülserler %49 oranında skar bırakmaktadır(41).

2.4.3. Eritema nodozum

Eritema nodozum(EN) ve benzeri lezyonlar genellikle alt extremitelerde lokalize, 1-5 cm, hassas ve eritemli nodüllerdir. Hastaların yaklaşık olarak %50' sinde gözlenmektedir ve sıklığı kadınlarda daha fazladır. 1-6 haftada iyileşir ve bu süreçte pigment bırakabilmektedir(38). Patolojisinde septal ve lobüler pannikülit izlenmektedir(42).

2.4.4. Yüzeysel tromboflebit

Yüzeysel Tromboflebit(YT) kordon benzeri, ağrılı, eritemli ve palpabl lezyonlar olarak izlenmekte olup sıklıkla alt ekstremitedeki büyük ve küçük venöz yapıların inflamatuvar tutulumlarıdır(43). Klinik olarak EN ile karışabilmektedir ve bu noktada ultrason sonoritisi ile hipoekoik görünüm YT tanısında yardımcı olabilmektedir(40). Genellikle derin ven trombozu(DVT) ve dural sinus trombozu ile birliktelik gösterebilmektedir(44).

2.4.5. Papülopüstüler lezyonlar

Papülopüstüler Lezyonlar(PPL) hastalarda %65-96 sıklıkta izlenmekte olup polimorfik tiptedir(40). Klasik akne vulgaris ile karışabilmektedir. Yüz ve omuz bölgesi gibi klasik akne vulgaris bölgeleri dışındaki atipik bölgelerde ve adolesan dönem sonrası izlenmesi BH için daha tipiktir(45). Genellikle bu lezyonlar artrit kliniği ile birliktelik göstermektedir(46).

2.4.6. Paterji fenomeni

Paterji fenomeni iğne ile deriye uygulanan travmatik uyarı sonrası gelişen hipersensitivite reaksiyonudur. Tek başına eritem değil püstüler veya papüler(>2 mm endurasyon) yanıt pozitiflik olarak değerlendirilmektedir(47). Paterji pozitifliği BH prevalansının yüksek olduğu bölgelerde düşük olduğu bölgelere kıyasla daha sıktır. Pozitiflik oranı ayrıca iğnenin küntlüğü, yapılan antisepsi ve hastalığın aktivitesinden de etkilenmektedir(48).

Paterji testi BH için oldukça spesifik bir test olup nadiren inflamatuvar barsak hastalıkları, sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum gibi başka hastalıklarda da pozitif olarak saptanabilmektedir(49). Pozitif paterji sıklığının geçtiğimiz yıllarda

azaldığı gözlenmiştir(50). Ancak son dönemde yapılan bir çalışmada pnömokok antijen kullanımını ile testin sensitivite ve spesifitesinin arttığı bildirilmiştir(51).

2.4.7. Eklem tutulumu

Artrit ve artralji şeklinde tutulum olarak hastalarda %50 oranında görülmektedir. Sıklıkla oligoartiküler tutulum yapmaktadır ve nadiren destrüktif olarak seyretmektedir(52).

2.4.8. Göz tutulumu

Hastalarda %50 oranında izlenmekte olup coğrafik bölgelere sıklığı değişmektedir(53). Genç erkeklerde kadımlara oranla daha sık ve daha şiddetli olarak seyrettiği gözlenmiştir. Göz tutulumu anterior, posterior, panüveit, retinit ve retinal vaskülit şeklinde görülebilmektedir ve sıklıkla bilateral olmaktadır(54).

2.4.9. Gastrointestinal tutulum

Gastrointestinal sistem(GİS) tutulumu sıklığı uzakdoğu ülkelerinde artmış olup ülkemizin de arasında bulunduğu akdeniz ülkelerinde düşük sıklıkta görülmektedir. Gastrointestinal semptomlar genelde OA başlangıcından 5 – 6 yıl sonra başlar(55). BH sıklıkla terminal ileum ve çekumda tutulum yapmakla birlikte ağızdan anüse tüm GİS segmentlerinde tutulum yapabilmektedir. Klasik olarak derin ve geniş(>1 cm) ülserler gözlenmekte ve fistülizasyon, perforasyon, abse formasyonu ve stenoz gibi komplikasyonlara sebebiyet verebilmektedir(56).

2.4.10. Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulum parankimal ve parankim dışı(vasküler) olmak üzere iki formda görülebilmektedir. Bu iki formun birlikte görülmesi nadirdir(57). En sık görülen form parankimal formdur ve sıklıkla tutulum lokalizasyonu beyin sapıdır. Vasküler formda sıklıkla serebral ven trombozu gözlenmekte olup kranial arter oklüzyonu ve anevrizması da izlenebilmektedir. Periferik sinir sistemi tutulumu nadirdir(58). Prognoz açısından vasküler formda daha selim gidişat gösterir. Her iki formda da tedavi sonrası remisyon oranları yüksektir ve primer progresif hastalık nadirdir(59).

2.4.11. Vasküler tutulum

Vasküler tutulum hastalarda yaklaşık %50 oranında gözlenmektedir ancak prevalans etnisite ile değişmektedir. Erkek hastalarda daha sık görülür ve daha kötü prognosis göstermektedir(60). Vasküler tutulum hastalığın erken süreçlerinde gelişmekte olup yaklaşık 3 hastanın birinde cilt ve mukoza bulgularıyla birlikte veya onlardan önce ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır(61).

Vasküler tutulumun histopatolojik olarak spesifik bir bulgusu yoktur ve genellikle kalınlaşmış venöz duvar ve lümen içerisinde organize trombüs gözlenmektedir(60).

Hem arteriyel hem venöz her çapta damar tutulumu yapmaktadır. Venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sıklıkta izlenmekte olup hastalar sıklıkla yüzeysel ven ve DVT ile prezente olmaktadır(62). Ancak serebral ven, inferior vena cava ve hepatik ven trombozu da izlenebilmektedir(63). Arteriyel tutulum sıklıkla anevrizmatik formda olup en sık pulmoner arter tutulumu görülmektedir. Ayrıca karotis, abdominal aorta, serebral arter tutulumu ve intrakardiyak trombüs de izlenmektedir(64). Pulmoner arter dışı arteriyel tutulum venöz tutulumdan farklı olarak hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır(65).

Vasküler tutulum kötü kontrollü vakalarda posttrombotik sendrom, kronik pulmoner tromboembolizm ve hayatı tehdit eden anevrizma kanamaları ile komplike olabilmektedir ve bu nedenle BH'da önemli bir morbidite ve mortalite faktörüdür(60).

2.5. Femoral Venöz Duvar Kalınlık Ölçümü

BH'da sistemik inflamasyon ilişkili damar inflamasyonunun patogenezi klinik tabloyu oluşturan ana faktör olabileceği düşünülmektedir(66). EN benzeri cilt lezyonlarının altında venülit, posterior üveitte retinal ven inflamasyonu ve parankimal nöro behçette intraaksiyal küçük ven tutulumu daha önce gösterilmiştir(67-69).

Behçet hastalarında arteriyel sistemde daha önce vasküler tutulum olmasa dahi artmış intima media kalınlık oranları daha önce bildirilmiştir(70). BH'da venöz duvar kalınlık artışı ilk olarak popliteal venede manyetik rezonanslı görüntüleme yöntemi ile bildirilmiştir(71). Alibaz-Oner ve arkadaşları literatürde ilk defa BH'da vasküler tutulum olmaksızın inflamasyon göstergesi olarak venöz duvar kalınlık artışını ultrasonografi ile bildirmiştir(66). Behçet hastalarında artmış venöz duvar kalınlık artışı olduğu Türkiye'den çok sayıda çalışma ile de bildirilmiştir(72-74).

Merkezimizden yayınlanan kontrollü bir çalışmada ise ana femoral ven(AFV) duvar kalınlık artışı $>0,5$ mm cut off ile sensitivite oranları $>90\%$, spesifite oranları ise $>80\%$ olarak bildirilmiş, artmış duvar kalınlığı çok sayıda inflamatuvar ve non-inflamatuvar hastalık arasında BH için ayırt edici olarak saptanmıştır(75). Daha sonra hem erişkin hem de pediatrik topluluklarda bu özelliğin incomplete behçet bulguları bulunan hastalarda ek bir tanı aracı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir(76,77). Başka bir çalışmada ise GİS tutulumu olan Behçet hastalarının Crohn hastalarından ayırımında femoral venöz duvar kalınlık artışının kullanılabileceği belirtilmiştir(78).

2.6. Ailesel Behçet Hastalığı

BH poligenik geçişli bir hastalık olup ailesel behçet hastalığı daha önce olgularla bildirilmiştir(79,80). Ailesel BH prevalansı Türkiye'de $3,9-15,9\%$, Almanya'da 2% , Kore'de 4% olarak bildirilmiştir(4,79-83). Hastalıkların ailesel geçişlerinde kullanılan kardeş rekürrens oranı da ülkemiz kaynaklı bir çalışmada $4,2\%$ olarak saptanmıştır(3). Pediatrik vakalarda $12,3\%$ ve erişkin vakalarda $2,2\%$ ailesel BH sıklığı gözlenmiş olup ailesel BH'ların daha erken yaşta prezente oldukları izlenmiştir(2). Behçet

patogenezinde genetik kalıtımın rolü bilinmekle birlikte bunun ailesel dağılımdaki etkisi bilinmemektedir.

Genetik hastalık riski özellikle monozigotik ikizlerde yüksek olarak gözlenmekte ve akrabalık derecesinin yakınlığına göre artmaktadır(84). Kardeş-kardeş arasındaki risk ebeveyn-çocuğa göre artmış olup bu fark büyüme gelişme dönemindeki paylaşılmış çevresel ortamın risk üzerindeki etkisini göstermektedir(4).

Genetik çalışmalarda en güçlü eşleşme gösteren gen olarak bilinen HLA B51 ailesel vakalarda sporadik vakalara göre daha sık taşındığı saptanmıştır(82,85).

Klinik olarak ailesel Behçet hastalarında sporadik hastalara göre papülopüstüler lezyonlar ve artrit kliniğinin daha sık izlendiği bildirilmiştir(86).

Behçet hastalarının ailelerinde daha önce artmış izole manifestasyon sıklığı(oral ülser, genital ülser, pozitif paterji testi) da bildirilmiştir(5-7).

3. METOD

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Romatoloji bilim dalı multi-disipliner Behçet kliniğinde izlemde olan ve ISG tanı kriterlerini karşılayan 129 Behçet hastası ve bu hastaların 1.derece yakınları dahil edilmiştir. Çalışmamıza kliniğimizde takipli tüm hastalar(03.2022-01.2023) rutin kontrol vizitleri sırasında davet edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden 129 hasta dahil edilmiştir.

129 hastanın 230 1.derece yakınına(anne, baba, çocuk, kardeş) ulaşılmıştır. BH semptom ve bulguları açısından klinik sorgulama anketi yapılmış ve klinik muayene, femoral venöz US, paterji testi önerilmiştir. Klinik muayeneyi kabul eden 111 kişiye ise klinik sorgulama ile birlikte muayene, femoral venöz ultrasonografik değerlendirme ve paterji testi yapılmış olup bu kişiler klinik değerlendirme grubuna dahil edilmişlerdir.

Klinik sorgulamada hasta yakınlarının demografik bilgileri, VKİ, alışkanlıkları, eğitim durumları, özgeçmişleri, soy geçmişleri ve BH klinik bulguları kaydedilmiştir.

OA için yapılan klinik sorgulamada ISG kriterlerine uygun olarak yılda 3 ve üzerine semptom tarifi anlamlı kabul edilmiştir. Eklem tutulumu olarak geçirilmiş artrit ve/veya inflamatuvar artralji tarifi anlamlı kabul edilmiştir. Klinik bulgulardan göz, nörolojik, damar ve GİS tutulumu majör organ tutulumu olarak kabul edilmiştir. Major organ tutulumu sadece klinik değerlendirme grubunda değerlendirilmiştir. Nörobeçet açısından uzman nöroloji hekimi tarafından tanı konmuş vasküler veya parankimal hadise, GİS tutulumu açısından daha önce endoskopik olarak tanı konmuş inflamatuvar barsak hastalığı sorgulanmıştır. Göz tutulumu açısından şüpheli klinik tarifi olan ve uzman bir göz hekimi tarafından yapılan değerlendirmede anlamlı bulgu saptanan kişiler pozitif olarak kabul edilmiştir.

Klinik değerlendirme grubunda ISG ve ICBD kriterleri açısından hasta yakınları değerlendirilmiş ve sınıflandırılmışlardır. Tanı kriter setlerini karşılamayan ve uzman romatolog tarafından BH tanısı konulmayan hasta yakınları BH ile ilişkili tekrarlayıcı OA'ya ek olarak en az bir klinik semptom ve bulgusu olması durumunda "Şüpheli BH" olarak tanımlanan gruba dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya katılan Behçet hastalarının demografik bilgileri, VKİ, alışkanlıkları, eğitim durumları, özgeçmişleri, soy geçmişleri, Behçet sendromu aktivite skalası(BSAS), kullandıkları ilaçlar ve BH klinik bulguları sorgulanarak kaydedilmiştir.

Hastaneye davet edilen tüm kişilerden aydınlatılmış onam alınmıştır ve çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır(Tarih 07.01.2022, Protokol kodu:09.2022.59).

3.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

1.Derece Yakını Dahil Olma Kriterleri:

15 yaş ve üzerine olmak

65 yaş ve altında olmak

Daha önce Behçet hastalığı tanısı almamış olmak

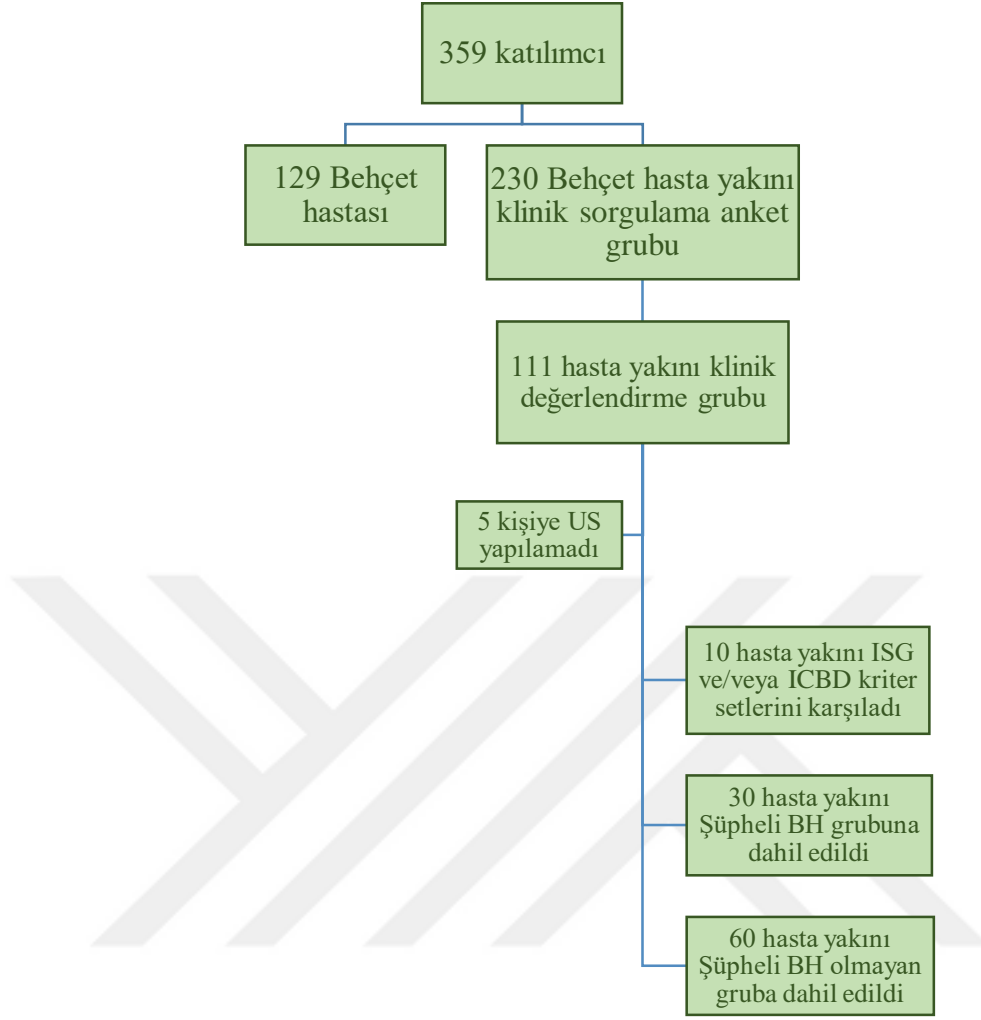
Tanılı bir behçet hastasının 1.derece yakını(anne, baba, çocuk, kardeş) olmak

1.Derece Yakını Hariç Tutulma Kriterleri:

15 yaşın altında veya 65 yaşın üzerinde olmak

Daha önce piyoderma gangrenosum, Sweet sendromu, Crohn hastalığı tanısı almış olmak

Kortikosteroid tedavi alıyor olmak



Şekil 2. Çalışma katılımcı şema

3.2. Behçet Sendromu Aktivite Skalası(BSAS)

Behçet Sendromu Aktivite Skalası(BSAS), hastaların BH aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla uygulandı. BSAS, oral ülserler, genital ülserler, cilt lezyonları, mevcut hastalık aktivitesi ile ilgili olarak hastanın son 4 haftadaki oral ülserler, genital ülser, cilt lezyonları ve mevcut cilt lezyonlarının sayısı, eklem tutulumu, gastrointestinal, vasküler ve oküler tutulumla atfedilebilen semptomları kaydeden toplam 10 sorudan oluşur. Sorularının tümü 0-10 arasında toplamda 0-100 arasında kategorik olarak puanlanır (87).

3.3. Venöz Doppler Ultrasonografi

Uzman bir radyolog tarafından klinik değerlendirme ile aynı gün Doppler US ile hem sağ hem de sol alt extremiteden ana femoral ven(AFV) duvar kalınlık ölçümü yapıldı. Ölçümler AFV'de safenofemoral bileşkenin 2 cm distalinden posterior duvardan supin pozisyonda yapıldı. Yüksek rezolüsyonlu Doppler US(Philips iU22, Philips Health Care, Bothell, WA, USA) ve lineer yüksek rezolüsyonlu transdüser(8-12 MHz) ile destekli olarak B-modda kullanıldı.

3.4. Paterji Testi

Paterji testi ön kol fleksör yüz %70 alkolle silindikten sonra 20 g steril iğne ile 6 adet 3-5 mm derinlikte pikür oluşturularak yapılmaktadır. Test sonrası 48 saat sonra pikür alanında papül(>2 mm) veya fistül bulunması durumunda test pozitif olarak kabul edilmektedir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS yazılımı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde ile, kategorik olmayan sayısal değişkenler normal dağılıma sahip olmadığı için medyan(ortanca) değer ve IQR(çeyrek açıklığı) ile ifade edildi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare analizi kullanıldı. Beklenen en küçük frekans >25 ise Pearson Ki kare ve beklenen frekans<5 ise Fischer's Exact kullanıldı. Sayısal değişkenlerde iki grup arasında anlamlı ilişki olup olmadığını test etmek için gruplar normal dağılıma uymadığından Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde korelasyon katsayısı 0-0,4 zayıf, 0,4-0,7 orta ve 0,7-1 aralığı yüksek düzeyde korelasyon kabul edildi. Güven aralığı %95 oranında belirlendi ve p değeri<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Kliniğimizde BH tanısı ile izlenen 129 hasta ve bu hastaların 230 1.derece yakını çalışmaya dahil edilmiştir. Behçet hastalarının %42,6'sı (55) kadın, %57,4'ü (77) ise erkek olup ortanca yaş 43 olarak gözlenmiştir (Tablo-2).

Bu grupta ailede BH öyküsü olanların oranı %27,9 olup, bunlardan 1.derece akrabasında pozitif hastalık öyküsü %18,6 , 2. veya 3. derece akrabada pozitif BH öyküsü olanlar %9,3 oranında saptandı. Hastaların 2(%1,6) tanesinde öz geçmişinde Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF), 4'ünde(%3,1) ise Spondiloartropati mevcuttu.

Tablo 2. Behçet hastaları tanımlayıcı demografik özellikleri

<i>Cinsiyet, n (%)</i>	Kadın	55(42,6%)
	Erkek	74(57,4%)
<i>Yaş, yıl, medyan(IQR)</i>	43(16)	
<i>VKI, medyan(IQR)</i>	25,4(7,45)	
<i>Hastalık süresi, yıl, medyan(IQR)</i>	12(11)	
<i>Semptom Süresi, yıl, medyan(IQR)</i>	16(15)	
<i>Öğrenim durumu, n (%)</i>	Okumamış	8(6,3%)
	İlkokul	54(42,5%)
	Ortaokul	21(16,5%)
	Lise	29(22,8%)
	Lisans	15(11,8%)
<i>Sigara, n (%)</i>	Sigara yok	82(63,6%)
	Sigara var	47(36,4%)
<i>Alkol, n (%)</i>	Alkol yok	119(92,2%)
	Alkol var	10(7,8%)
<i>Ailede BH öyküsü, n (%)</i>	Ailede behçet öyküsü yok	93(72,1%)
	Ailede behçet öyküsü var	36(27,9%)

(Öğrenim durumu 127, diğer değişkenlerde 129 kişinin verisi mevcuttur)

Behçet hastalarında oral aft %99.2 ile en sık bulgu, genital ülser ise %72.9 ile 2.en sık bulgu olarak izlenmiştir. Cilt bulgularından folikülit %42,2 , EN ve benzeri lezyonlar %55,8 olarak gözlenmiştir. Eklem tutulumu %62, göz tutulumu %36, nörolojik tutulum %13 ve GİS tutulumu %7 olarak gözlenmiştir.

Vasküler tutulum %38,8 olarak 50 hastada mevcuttu. Vasküler tutulum olarak 30 hastada DVT, 25 hastada PTE, 12 hastada nonpulmoner arter tutulumu, 4 hastada serebral ven trombozu, 3 hastada atipik venöz tromboz, 1 hastada ise pulmoner anevrizma gözlenmiştir. 5 (%3,9) hastada ise varis operasyon öyküsü mevcuttu.

Behçet hastalarından 129 kişiden 123'ünün paterji testi verisi mevcut olup paterji pozitifliği %57,7 olarak gözlenmiştir (Tablo-3).

Çalışmaya dahil edilen 129 Behçet hastasında 92'si (%71,3) kolşisin, 57'si (%44,2) konvansiyonel immunsupresif, 23'ü (%17,8) biyolojik ilaç, 16'sı (%12,4) immunmodulator, 12'si (%9,3) steroid tedavisi ve vasküler tutulumu olan hastaların 22'si(%44) antikoagülan almaktaydı.

Tablo 3. Behçet hastalarının tanımlayıcı klinik özellikleri

Paterji , n (%)	Paterji negatif	52(42,3%)
	Paterji pozitif	71(57,7%)
	Paterji yapılmadı	0(0,0%)
Oral aft, n (%)	Oral aft yok	1(0,8%)
	Oral aft var	128(99,2%)
Genital ülser, n (%)	Genital ülser yok	35(27,1%)
	Genital ülser var	94(72,9%)
Folikülit, n (%)	Folikülit yok	56(43,4%)
	Folikülit var	73(56,6%)
Eritema nodozum(EN), n (%)	EN yok	57(44,2%)
	EN var	72(55,8%)
Artrit, n (%)	Artrit yok	49(38,0%)
	Artrit var	80(62,0%)
Damar tutulumu, n (%)	Damar tutulumu yok	79(61,2%)
	Damar tutulumu var	50(38,8%)
Nörobeçet, n (%)	Nörobeçet yok	112(86,8%)
	Nörobeçet var	17(13,2%)
Göz tutulumu, n (%)	Göz tutulumu yok	82(63,6%)
	Göz tutulumu var	47(36,4%)
Gastrointestinal tutulum(GİS), n (%)	GİS tutulumu yok	120(93,0%)
	GİS tutulumu var	9(7,0%)
BSAS, medyan(IQR)		20,5(25)

Behçet hastalarının toplamda 230 1.derece yakınına klinik sorgulama yapılmıştır. %47,4'ü (109) kadın, %52,6'sı (121) erkek olup ortanca yaş 32 olarak gözlenmiştir(Tablo-4).

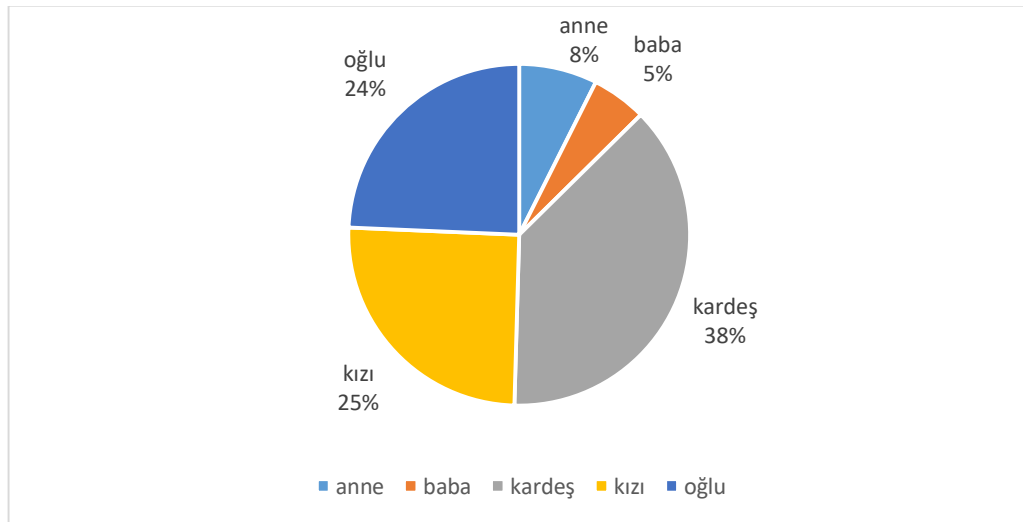
Tablo 4. Behçet hasta yakınları tanımlayıcı özellikleri

Cinsiyet, n (%)	Behçet yakını (n=230)	Kadın	109(47,4%)
		Erkek	121(52,6%)
Yaş, yıl, medyan(IQR)	Behçet yakını (n=228)	32(22)	
VKI, medyan(IQR)	Behçet yakını (n=228)	24,95(7,11)	
Öğrenim durumu, n (%)	Behçet yakını (n=229)	Okumamış	20(8,7%)
		İlkokul	48(21,0%)
		Ortaokul	31(13,5%)
		Lise	73(31,9%)
		Lisans	57(24,9%)
Sigara, n (%)	Behçet yakını (n=230)	Sigara yok	148(64,3%)
		sigara var	82(35,7%)
Alkol, n (%)	Behçet yakını (n=230)	Alkol yok	203(88,3%)
		Alkol var	27(11,7%)

Akrabalık dereceleri olarak hastaların %7,4'ü annesi, %5,2'si babası, %37,8'i kardeşi, %24,3'ü oğlu, %25,2'si kızdır (Şekil-3).

Bu grupta katılımcıların %5,7'sinde 1.derece 2 akrabada BH öyküsü, %7,8 kişide ise 2.veya 3.derece akrabada da ilave BH öyküsü mevcuttu.

Şekil 3. Behçet hasta ve hasta yakınlarının akrabalık dereceleri



230 hasta yakınına yapılan klinik sorgulama anketinde en sık semptom olarak oral aft %46,5 oranında, ardından eklem tutulumu %31,3, folikülit %28,3 ve EN %11,8

oranında saptanmıştır (Tablo-5). Ek olarak 9 (%3,9) hasta yakını varis operasyon öyküsü vermiştir

Tablo 5. Behçet hasta yakınları klinik sorgulama anketi verileri

Oral aft, n (%)	Behçet yakını (n=230)	Oral aft yok	123(53,5%)
		Oral aft var	107(46,5%)
Genital Ülser, n (%)	Behçet yakını (n=230)	Genital ülser yok	214(93,0%)
		Genital ülser var	16(7,0%)
Folikülit, n (%)	Behçet yakını (n=230)	Folikülit yok	165(71,7%)
		Folikülit var	65(28,3%)
Artrit, n (%)	Behçet yakını (n=230)	Artrit yok	158(68,7%)
		Artrit var	72(31,3%)
EN, n (%)	Behçet yakını (n=229)	EN yok	202(88,2%)
		EN var	27(11,8%)

Hasta yakınlarından 111 kişi klinik muayene, paterji ve US için başvurdu ve bu kişiler klinik değerlendirme grubuna dahil edildi. Klinik değerlendirme grubunda yaş ortalaması 28,5 olarak saptandı. Bu gruptaki hasta yakınlarından sadece 1 kişide paterji pozitifliği saptandı. OA %57,7 (64), GU %9 (10), eklem tutulumu %29,7 (38), cilt bulgularından folikülit %34,2 (38) ve EN %16,2 (18) oranlarında gözlemlendi (Tablo-6). Bu grupta 2'si göz, 1'i damar tutulumu (DVT) olmak üzere 3 hasta yakınında majör organ tutulumu mevcuttu.

Tablo 6. Klinik değerlendirme grubu hasta yakınları klinik özellikleri (n=111)

Cinsiyet, n (%)	Kadın	50 (%45)
	Erkek	61 (%55)
Yaş, yıl, medyan(IQR)		28,5 (20)
VKI, medyan(IQR)		24,25 (8,40)
Öğrenim durumu, n (%)	Okumamış	6 (%5,4)
	İlkokul	24 (%21,6)
	Ortaokul	13 (%11,7)
	Lise	40 (%36)
	Lisans	27 (%24,3)
Sigara, n (%)	Sigara yok	74 (%66,7)
	Sigara var	37 (%33,3)
Alkol, n (%)	Alkol yok	97 (%87,4)
	Alkol var	14 (%12,6)
Paterji, n (%)	Paterji negatif	108 (%97,3)
	Paterji pozitif	1 (%0,9)
	Paterji yapılmadı	2 (%1,8)
Oral aft, n (%)	Oral aft yok	47 (%42,3)
	Oral aft var	64 (%57,7)
Genital Ülser, n (%)	Genital ülser yok	101 (%91)
	Genital ülser var	10 (%9)
Folikülit, n (%)	Folikülit yok	73 (%65,8)
	Folikülit var	38 (%34,2)
EN, n (%)	EN yok	93 (%83,8)
	EN var	18 (%16,2)
Artrit, n (%)	Artrit yok	78 (%70,3)
	Artrit var	38 (%29,7)
Varis operasyonu, n (%)	Varis operasyonu yok	103 (%93,6)
	Varis operasyonu var	7 (%6,4)

Klinik değerlendirme grubundan 106 kişiye femoral venöz US uygulanmış olup AFV duvar kalınlığı ortalama olarak sağda 0,2 mm solda 0,25 mm ölçülmüştür.

Sağ ve sol AFV için ölçüm değerleri arasında korelasyon katsayısı 0,757 olarak izlenmiş olup ölçümler yüksek seviyede pozitif koreledir. US sonuçları 0,5 mm sınırı baz alınarak incelendiğinde sağ AFV ve sol AFV için yüksek olan taraf ana değer

olarak kabul edilmiştir. Klinik değerlendirme grubunda 106 kişiden 14'ünde (%13,2) 0,5 mm ve üzeri cut-off değerinde ölçüm yapılmıştır.

Hasta yakınlarından 9 kişinin ISG ve ICBD, 1 kişinin ise sadece ICBD kriterlerini karşıladığı gözlenmiş olup ISG ve/veya ICBD kriterlerini karşılayanların AFV duvar kalınlık ölçümleri ortalama 0,5 mm (0,2 - 0,9 mm) olarak saptanmıştır. BH kriterlerini karşılayan 10 hasta yakınının 8'inde (%80) AFV duvar kalınlık ölçümü 0,5 mm ve üzerinde saptandı. Kriter setlerini karşılayan hasta yakınlarının karşılamayanlara göre AFV duvar kalınlık ölçümleri istatistiksel düzeyde anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştür(sağ ve sol AFV için klinik setleri karşılayanlarda medyan 0,5 mm(0,3-0,9 mm) karşılamayanlarda 0,2 mm(0,2-0,6 mm)ve $p<0,001$). Aynı şekilde AFV'de 0,5 mm ve üzeri artış saptanan hasta sayısı ISG ve/veya ICBD kriter setlerini karşılayan grupta karşılamayana kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksektir($p<0,001$).

Tablo 7. Hasta yakınları sağ ve sol AFV duvar kalınlık ölçümleri

	Sol AFV duvar kalınlık				Sağ AFV duvar kalınlık			
	Medyan	Min	Max	p değeri	Medyan	Min	Max	p değeri
ISG ve/veya ICBD kriterlerini karşılayanlar (n=10)	0,50	0,30	0,90	<0,001	0,50	0,30	0,80	<0,001
ISG veya ICBD kriterlerini karşılamayanlar (n=96)	0,20	0,20	0,60		0,20	0,20	0,50	
Şüpheli BH grubunda Olanlar (n=30)	0,30	0,20	0,50	0,027	0,30	0,20	0,50	0,003
Şüpheli BH grubunda olmayanlar (n=66)	0,20	0,20	0,60		0,20	0,20	0,50	

AFV duvar kalınlık ölçümü şüpheli BH grubunda ortalama 0,3 mm (0,2-0,5 mm) ve şüpheli olmayan grupta ortalama 0,2 mm (0,2-0,6 mm) ölçülmüş olup şüpheli BH grubunda AFV duvar kalınlık ölçümleri şüpheli olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır(sağ ve sol AFV için $p:0,027$ ve $p:0,003$). Ancak 0,5 mm ve üzeri AFV duvar kalınlık artışı şüpheli BH grubunda 2 (%6,6)

kişide, şüpheli olmayan grupta 4 kişide (%6) saptanmış olup 0,5 mm cut-off değerine göre ölçümlerde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p:1,000).

Hasta yakını grubunda semptomların AFV duvar kalınlık ölçümüne etkisi karşılaştırılmış olup sol AFV duvar kalınlık ölçümleri OA grubunda medyan 0,3 mm, GU grubunda 0,5 mm, folikülit grubunda 0,3 mm, EN grubunda 0,3 mm ve eklem tutulumu grubunda 0,3 mm ölçülmüştür(Tablo-8). Bu semptomları taşıyanlar ve taşımayanlar karşılaştırmalı olarak incelendiğinde OA, GU, folikülit ve EN semptomlarını taşıyanlarda AFV duvar kalınlık ölçümleri taşımayanlara nazaran istatistiksel anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür(p<0,001, p<0,001, p:0,002 ve p:0,005). Ancak eklem tutulumu varlığının AFV duvar kalınlık ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir(p:0,744).

Tablo 8. Semptomlara göre sağ ve sol AFV duvar kalınlık ölçümleri

	Sayı	Sol AFV duvar kalınlık			p değeri	Sağ AFV duvar kalınlık			P değeri
		Medyan	Min	Max		Medyan	Min	Max	
<i>Oral aft var</i>	61	0,30	0,20	0,90	<0,001	0,30	0,20	0,80	<0,001
<i>Oral aft yok</i>	45	0,20	0,20	0,60		0,20	0,20	0,50	
<i>Genital ülser var</i>	9	0,50	0,30	0,90	<0,001	0,50	0,30	0,80	<0,001
<i>Genital ülser yok</i>	97	0,20	0,20	0,60		0,20	0,20	0,50	
<i>Folikülit var</i>	36	0,30	0,20	0,90	0,002	0,30	0,20	0,80	<0,001
<i>Folikülit yok</i>	70	0,20	0,20	0,50		0,20	0,20	0,50	
<i>Eritema nodozum var</i>	18	0,30	0,20	0,90	0,005	0,30	0,20	0,80	0,029
<i>Eritema nodozum yok</i>	88	0,20	0,20	0,70		0,20	0,20	0,60	
<i>Eklem tutulumu var</i>	32	0,30	0,20	0,80	0,744	0,25	0,20	0,70	0,697
<i>Eklem tutulumu yok</i>	74	0,20	0,20	0,90		0,20	0,20	0,80	

AFV duvar kalınlık ölçümleri 0,5 mm ve üzeri olan ve olmayan hastalarda semptomların varlığı incelendiğinde OA, GU, folikülit ve EN olan gruplarda 0,5 mm cut-off değeri üstünde hasta yakını oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(p:0,004, p<0,001, p:0,020 ve p:0,002). Ancak eklem tutulumu varlığının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir(p:0,756)(Tablo-9).

Tablo 9. Semptomlara göre sağ ve sol AFV duvar kalınlık ölçümlerinin 0,5 mm anlamlılık değerleri

<i>Semptom var/yok (n=sayı)</i>	<i>Sol AFV duvar kalınlık</i>		<i>p değeri</i>	<i>Sağ AFV duvar kalınlık</i>		<i>p değeri</i>
	<i><0,5</i>	<i>0,5 ve üzeri</i>		<i><0,5</i>	<i>0,5 ve üzeri</i>	
<i>Oral aft var (n=61)</i>	48 (%78,7)	13 (%21,3)	0,004	50 (%82)	11 (%18)	0,011
<i>Oral aft yok (n=45)</i>	44 (%97,8)	1 (%2,2)		44 (%97,8)	1 (%2,2)	
<i>Genital ülser var (n=9)</i>	2 (%22,2)	7 (%77,8)	<0,001*	2 (%22,2)	7 (%77,8)	<0,001*
<i>Genital ülser Yok (n=97)</i>	90 (%92,8)	7 (%7,2)		92 (%94,8)	5 (%5,2)	
<i>Folikülit var (n=36)</i>	28 (%77,8)	8 (%22,2)	0,069*	28 (%77,8)	8 (%22,2)	0,020*
<i>Folikülit yok (n=70)</i>	64 (%91,4)	6 (%8,6)		66 (%94,3)	4 (%5,7)	
<i>Eritema nodozum var (n=18)</i>	11 (%61,1)	7 (%38,9)	0,002*	12 (%66,7)	6 (%33,3)	0,005*
<i>Eritema nodozum yok (n=88)</i>	81 (%92)	7 (%8)		82 (%93,2)	6 (%6,8)	
<i>Eklem tutulumu var (n=32)</i>	27 (%84,4)	5 (%15,6)	0,756*	27 (%84,4)	5 (%15,6)	0,505*
<i>Eklem tutulumu yok (n=74)</i>	65 (%87,8)	9 (%12,2)		67 (%90,5)	7 (%9,5)	

P değeri hesaplamasında * Fisher's exact testi kullanılmıştır.

Semptom sıklığının AFV duvar kalınlık ölçümüne etkisi incelenmiş ve semptom sayısı arttıkça anlamlı AFV duvar kalınlık artışının(0,5 mm ve üzeri) istatistiksel düzeyde korele olarak yükseldiği gözlenmiştir(p<0,001). Korelasyon katsayısı:0,419 olarak saptanmış olup orta düzeyde korelasyon olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 10. Semptom sıklığına göre AFV duvar kalınlık ölçümleri

			Ana Femoral ven duvar kalınlık		Toplam	P değeri	Korelasyon katsayısı
			<0,5	0,5 ve üzeri			
<i>Semptom sayısı</i>	Semptomu yok	Sayı	27	0	27	<0,001	0,419
		%	100,0%	0,0%	100,0%		
	1	Sayı	28	3	31		
		%	90,3%	9,7%	100,0%		
	2	Sayı	28	4	32		
		%	87,5%	12,5%	100,0%		
	3	Sayı	5	1	6		
		%	83,3%	16,7%	100,0%		
	4	Sayı	3	2	5		
		%	60,0%	40,0%	100,0%		
	5	Sayı	1	3	4		
		%	25,0%	75,0%	100,0%		
	6	Sayı	0	1	1		
		%	0%	100%	100,0%		
Toplam		Sayı	92	14	106		
		%	87%	13%	100,0%		

AFV ölçümlerinde sağ veya sol AFV için 0,5 ve üzeri olan değer ana değer olarak kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

BH etyopatogenezinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. BH poligenik geçişli bir hastalık olup ailesel BH olguları daha önce tanımlanmıştır(79,80). BH'da kalıtsal faktörlerin rol oynadığı ve HLA B51 prevalansının özellikle ailesel olgularda daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir(82).

129 hastanın dahil edildiği çalışmamızda ailede BH öyküsü oransal olarak %27,9 olup hastaların %18,6'sında BH 1.derece akrabalardaydı. Literatürde daha önce bildirilen ailesel BH prevalansları ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda oranlar çalışmanın yöntemi ve çalışma bölgesine bağlı olarak değişkenlik göstermekte olup ailesel BH prevalansı %3,9-15,9 olarak gözlenmiştir(81-83) Çalışmamızdaki ailesel BH oranı daha önceki çalışmalara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Dahil edilen 129 hastanın klinik özellikleri gerek cilt gerek organ tutulum oranları bakımından daha önceki çalışmalarla benzer niteliktedir(38,88).

Çalışmamızda 230 1. Derece hasta yakınına klinik sorgulama anketi yapılmıştır. Hasta yakınlarında erkek kadın oranı 1,1 olup her iki cinsten de benzer sayıda kişi dahil edilmiştir. Klinik sorgulama anketinde en sık bulgu olarak oral aft %46,5 saptanmıştır. Genel popülasyonda tekrarlayıcı OA prevalansı %5-25 olarak bildirilmiş olup ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında ise oran %25,5 olarak bildirilmiştir(89,90). Daha önceki çalışmalardaki oranlar ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarının 1.derece yakınlarında sağlıklı popülasyona göre belirgin olarak artmış tekrarlayıcı OA oranı saptanmıştır. BH'da gözlenen folikülit ile normal popülasyonda izlenebilen akneiform lezyonların ayırımında net bir kriter yoktur ancak daha önceki çalışmalarda klasik akne vulgarise oranla BH'da lezyonların sıklıkla gövde, genital bölge, üst ve alt extremitelerde sıklıkla gözlendiği bildirilmiştir(45,91). Çalışmamızda gövde, genital bölge ve extremitelerde tariflenen lezyonlar anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmada hasta yakını grubunda folikülit %28,3 ve EN %11,8 olarak artmış sıklıkta gözlenmiştir.

Eklem tutulumu tarif eden 72 hasta yakınında daha önceden 1 kişide FMF, 3 kişide romatoid artrit, 1 kişide ise gut tanısı olduğu öğrenilmiştir. Bununla birlikte bu grupta eklem tutulumu %31,3 oranında gözlenmiş olup sağlıklı popülasyona göre belirgin yüksektir. Daha önce Behçet hastalarının 1.derece akrabalarında %11,3-24,9 oranlarında artmış sıklıkta OA ve olgularla artmış GU sıklığı bildirilmiştir(5-7). Ayrıca folikülit %2 ve eklem tutulumu %1 oranında Behçet 1.derece yakınlarında gözlendiği bildirilmiştir(5). Çalışmamız Behçet 1.derece yakınlarında artmış OA ve GU sıklığı yanı sıra belirgin olarak artmış folikülit, eklem tutulum ve EN sıklığını bildiren ilk çalışmadır.

230 hasta yakınından 111'ine klinik muayene yapılarak paterji ve AFV duvar kalınlık ölçümü yapılmıştır. Daha önce dökümente DVT atağı olan bir hasta yakını BH vasküler tutulum, dökümente üveit atağı olan 2 hasta yakını BH göz tutulumu olmak üzere 3 hasta yakınında majör organ tutulumu gözlenmiştir. Çalışmamız kapsamında yapılan 111 paterji testi uygulamasından sadece 1'inde pozitiflik saptanmıştır. Daha önce Dilşen ve arkadaşları Behçet hastalarının %13'ünün 1. derece yakınında paterji testi pozitifliği bildirmiş olup paterji testinin genetik marker olarak kullanılabileceğini önermişlerdir(5). Ancak bizim çalışmamızdaki bulgular bu hipotezi desteklememektedir. Bu gözlemsel farklılık bahsi geçen çalışmanın 1986 yılında yapılmış olması nedeni ile izlenmiş olabilir. Günümüzde steril iğnelerin kullanımı ve değişen mikrobiyal flora gibi nedenlerle paterji testinin geçmişe nazaran daha az sıklıkta pozitiflik gösterdiği bilinmektedir(50).

BH vasküler tutulum olmayan vakalarda dahi venöz duvar inflamasyonunun bulunduğu ve bunun göstergesi olarak ven duvar kalınlığının arttığı gösterilmiştir(66,72). Daha önce merkezimizden Alibaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada femoral venöz duvar kalınlık artışının 0,5 mm ve üzeri ölçüm değerlerinde >%90 sensitivite ile BH tanısını desteklediği bildirilmiştir(75). Çalışmamızda 111 hasta yakınından klinik değerlendirme sonrasında 10'una BH tanısı konulmuş olup bunlardan 8'inin femoral ven duvar kalınlığı 0,5 mm ve üzeri cut-off değerinde saptanmıştır.

Behçet hastalarının akrabalarında daha önceki çalışmalarda artmış izole hastalık manifestasyonları bildirilmiştir(5-7). Çalışmamızdaki hipotezimiz Behçet hastalarının

1.derece yakınlarında venöz duvar kalınlık artışının da izole manifestasyonlar gibi yüksek olabileceği idi, ayrıca bu yüksekliğin ailesel BH erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağına değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hasta yakınlarında AFV kalınlık oranları incelendiğinde ISG ve ICBD tanı kriter setini karşılayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca tanı kriter setlerini doldurmayan ancak Şüpheli BH grubuna dahil edilenlerin AFV duvar kalınlık ölçümleri Şüpheli BH grubunda olmayanlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir.

Semptomların femoral venöz duvar kalınlık artışına etkisi incelendiğinde OA, GU, folikülit ve EN semptom varlığı ile AFV duvar kalınlık artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak eklem tutulumu ile AFV duvar kalınlık ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu farklılığın eklem tutulumunun hastalığa daha az spesifik bulgu olması veya subjektif anamnezden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca semptom sayısı ve AFV duvar kalınlık ölçümleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tüm hastaların değil, çalışmaya katılımı kabul eden hastaların dahil edilebilmesi, BH sorgusu yapılan tüm hastaların klinik değerlendirmeye gelmemesi, BH grubuna femoral ven duvar kalınlık ölçümü yapılamaması olabilir. Ancak merkezimizden ve başka merkezlerden çok sayıda çalışma ile BH'da zaten artmış femoral ven duvar kalınlığı defalarca gösterilmiştir.

Çalışmamız Behçet 1.derece hasta yakınlarında femoral venöz duvar kalınlık artışının incelendiği ilk çalışmadır. Bu grupta OA ve GÜ ile birlikte folikülit ve EN sıklığını da inceleyen ilk çalışmadır.

SONUÇ

Çalışmamızda Behçet hastalarının 1.derece yakınlarında %9 oranında yeni BH tanısı konulmuştur. Ayrıca hasta yakını grubunda artmış OA, GU, EN, folikülit ve eklem tutulum sıklığı izlenmiştir. AFV kalınlık ölçümleri BH için ISG ve/veya ICBD tanı kriter setini karşılayan hasta yakınlarının %80'inde 0,5 mm ve üzeri cut-off değerinde saptanmıştır. Tek başına OA, GU, folikülit veya EN semptomlarının varlığı ile AFV duvar kalınlığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. AFV kalınlığı şüpheli BH grubunda da yüksek saptanmış olup sonuçlarımız Behçet hastalarının 1. derece yakınlarında erken BH hastalığı tanısında AFV duvar kalınlığını ölçümünün faydalı olabileceğini göstermektedir. Tanı kriterlerini karşılamayan, az sayıda semptom veya bulgusu olan şüpheli BH grubunun takibinde artmış AFV kalınlığının BH gelişimini predikte edip etmediği çalışmamızın longitudinal takip verileri ile netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54: 213– 20.
2. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135: 89– 93.
3. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622– 5.
4. Ahn HS, Kim HJ, Kazmi SZ, Kang T, Jun JB, Kang MJ, Kim KB, Kee SH, Kim DS, Hann HJ. Familial risk of Behçet's disease among first-degree relatives: a population-based aggregation study in Korea. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun 18;60(6):2697-2705. doi: 10.1093/rheumatology/keaa682. PMID: 33241295.
5. Aral O, Dilsen N, Konice M. Positive skin pathergy reactivity as a genetic marker of Behçet's disease. In: Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London: Royal Society of Medicine Services, 1986:173–5.
6. Chamberlain MA. A family study of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1978;37:459–65
7. Bird Stewart JA. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* 1986;45:265–8.
- 8) Behçet, H., Über rezidiverende, aphtöse durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an der Genitalen. *Dermatol Wochenschr*, 1937. 105: p. 1152-1157.
- 9) Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, Cheon JH, Suzuki N, Ambrose N, Yazici H. Behçet syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Sep 16;7(1):67. doi: 10.1038/s41572-021-00301-1. PMID: 34531393.
- 10) Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, Lapidus S, Katz AE; Genomic Ascertainment Cohort, Feder HM Jr, Lawton M, Licameli GR, Wright PF, Le J, Barron KS, Ombrello AK, Barham B, Romeo T, Jones A, Srinivasalu H, Mudd PA, DeBiasi RL, Gül A, Marshall GS, Jones OY, Chandrasekharappa SC, Stepanovskiy Y, Ferguson PJ, Schwartzberg PL, Remmers EF, Kastner DL. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jun 23;117(25):14405-14411.

doi: 10.1073/pnas.2002051117. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32518111; PMCID: PMC7322016.

11)Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1078-80. PMID: 1970380.

12)Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on the Diagnosis of Behçet's Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 23;13(1):41. doi: 10.3390/diagnostics13010041. PMID: 36611332; PMCID: PMC9818538.

13)Demirhindi O, Yazici H, Binyildiz P, et al. Silivri Fener koyu ve yöresinde Behçet hastalığı sikliği ve bu hastalığın toplum icinde taranabilmesinde kullanabilecek biryöntem. *Cerrahpasa Tip Fak Derg*. 1981;12:509–14. (in Turkish).

14)Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol*. 1988;15:820–2

15)Jaber L, Milo G, Halpern GJ, et al. Prevalence of Behçet's disease in an Arab community in Israel. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:365–6

16)Klein P, Weinberger A, Altmann VJ, Halabi S, Fachereldeem S, Krause I. Prevalence of Behçet's disease among adult patients consulting three major clinics in a Druze town in Israel. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1163–6

17)Yamamoto S, Toyokawa H, Matsubara J, et al. A nationwide survey of Behçet's disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 1974;18:282–90

18)Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, editors. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 145–51

19)Kim JN, Kwak SG, Choe JY, Kim SK. The prevalence of Behçet's disease in Korea: data from Health Insurance Review and Assessment Service from 2011 to 2015. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108(6):38–42

20)Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behçet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J*. 1992;68:566–70.43. Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis*. 1977;36:491–9.

21)Ek L, Hedfors E. Behçet's disease: a review and a report of 12 cases from Sweden. *Acta Derm Venereol*. 1993;73:251–4

22). Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(6):783-9.

- 23) Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Koetter I, et al. Gender-specific differences in Adamantiades–Behçet’s disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology*. 2015;54(1):121-33.
- 24) Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, Pleyer U, Djawari D, Stadler R, Wollina U, Kohl PK, Gollnick HP, Kirch W, Ochsendorf FR, Keitel W, Martus P, Zouboulis CC. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S125. Erratum in: *Clin Exp Rheumatol*. 2007 May-Jun;25(3):507-8. PMID: 17067445.
- 25) Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behçet's Syndrome. *Drugs*. 2012 Dec 3;72(17):2223-41. doi: 10.2165/11641370-000000000-00000. PMID: 23153327.
- 26) Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 8;8:713052. doi: 10.3389/fmed.2021.713052. PMID: 34692721; PMCID: PMC8531401.
- 27) Takeuchi M, Ombrello MJ, Kirino Y, Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Özyazgan Y, Watts NR, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. A single endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behçet's disease in HLA-B*51 carriers. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2208-2211. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209059. Epub 2016 May 23. PMID: 27217550; PMCID: PMC5106293.
- 28) Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Jan 1;34(1):4-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000846. PMID: 34690278; PMCID: PMC8635258.
- 29) Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:137-48. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.013. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26347074; PMCID: PMC4628864.
- 30) Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D, Vaglio A, Taddei N, Abbate R, Emmi L, Goldoni M, Fiorillo C, Prisco D. Neutrophil Activation Promotes Fibrinogen Oxidation and Thrombus Formation in Behçet Disease. *Circulation*. 2016 Jan 19;133(3):302-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017738. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585672.
- 31) Li L, Yu X, Liu J, Wang Z, Li C, Shi J, Sun L, Liu Y, Zhang F, Chen H, Zheng W. Neutrophil Extracellular Traps Promote Aberrant Macrophages Activation in Behçet's Disease. *Front Immunol*. 2021 Feb 5;11:590622. doi: 10.3389/fimmu.2020.590622. PMID: 33633724; PMCID: PMC7901995.

- 32)Park UC, Kim TW, Yu HG. Immunopathogenesis of ocular Behçet's disease. *J Immunol Res.* 2014;2014:653539. doi: 10.1155/2014/653539. Epub 2014 Jul 2. PMID: 25061613; PMCID: PMC4100451.
- 33)Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol.* 2019 Mar 29;10:665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665. PMID: 30984205; PMCID: PMC6449449.
- 34)Ye Z, Zhang N, Wu C, Zhang X, Wang Q, Huang X, Du L, Cao Q, Tang J, Zhou C, Hou S, He Y, Xu Q, Xiong X, Kijlstra A, Qin N, Yang P. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. *Microbiome.* 2018 Aug 4;6(1):135. doi: 10.1186/s40168-018-0520-6. PMID: 30077182; PMCID: PMC6091101.
- 35)Mumcu G, Direskeneli H. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2019 Aug;14(5):653-660. doi: 10.1007/s11739-018-2000-1. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30523495.
- 36)Mumcu G, Fortune F. Oral Health and Its Aetiological Role in Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 20;8:613419. doi: 10.3389/fmed.2021.613419. PMID: 34095159; PMCID: PMC8172597.
- 37)Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, Altas K, Yazici H. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63(11):1450-2. doi: 10.1136/ard.2003.017467. PMID: 15479894; PMCID: PMC1754819.
- 38)Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):423-7. doi: 10.3349/ymj.1997.38.6.423. PMID: 9509912.
- 39)Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011 Sep;15(3):252-6. doi: 10.4103/0973-029X.86669. PMID: 22144824; PMCID: PMC3227248.
- 40)Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 1;7:613432. doi: 10.3389/fmed.2020.613432. PMID: 33598466; PMCID: PMC7882475.
- 41)Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2006 May;45(5):554-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02859.x. PMID: 16700790.
- 42)Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, Yazici H. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2001 Sep;116(3):341-6. doi: 10.1309/GCTH-0060-55K8-XCTT. PMID: 11554161.

- 43)Gales L, Cribier B, Lipsker D, Lenormand C. Superficial (nodular) thrombophlebitis as a heterogeneous entity with distinctive clinico-pathological aspects: Correlation with the underlying conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):436-442. doi: 10.1111/jdv.18630. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36178454.
- 44)Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with the major vessel disease Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. (2004) 63:1693–4. 10.1136/ard.2003.018515
- 45)Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol*. 1998 Nov;37(11):839-42. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00401.x. PMID: 9865870.
- 46)Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1074-6. doi: 10.1136/ard.60.11.1074. PMID: 11602484; PMCID: PMC1753421.
- 47)Ergun T. Pathergy Phenomenon. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 25;8:639404. doi: 10.3389/fmed.2021.639404. PMID: 34113630; PMCID: PMC8185024
- 48)Kutlubay Z, Tüzün Y, Wolf R. The Pathergy Test as a Diagnostic Tool. *Skinmed*. 2017 Apr 1;15(2):97-104. PMID: 28528602.
- 49)Sequeira FF, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 Jul-Aug;77(4):526-30. doi: 10.4103/0378-6323.82399. PMID: 21727709.
- 50)Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al.. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. (2011) 30:1151–5. 10.1007/s10067-011-1694-5
- 51) Deniz R, Emrence Z, Yalçinkaya Y, Esen BA, İnanç M, Öcal ML, Gül A. Improved Sensitivity of Skin Pathergy Test with Polysaccharide Pneumococcal Vaccine Antigens in the Diagnosis of Behçet Disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Sep 28;keac543. doi: 10.1093/rheumatology/keac543. Epub ahead of print. PMID: 36171681.
- 52)Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):505-15
- 53)Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanli M, Ulkü BY, Müftüoğlu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*.

1984 Dec;43(6):783-9. doi: 10.1136/ard.43.6.783. PMID: 6524980; PMCID: PMC1001536.

54)Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):17-26. doi: 10.1080/09273948.2016.1196714. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27467500.

55)Hatemi I, Hatemi G, Çelik AF. Gastrointestinal Involvement in Behçet Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Feb;44(1):45-64. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.007. PMID: 29149927.

56)Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2015 Apr 7;21(13):3801-12. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3801. PMID: 25852265; PMCID: PMC4385527.

57)Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1703-23. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00110-3. PMID: 24365442.

58) Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhaless G, Safari A, Sahraian MA, Shapiro L. Neuro-Behçet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Dec 23;39:101906. doi: 10.1016/j.msard.2019.101906. Epub ahead of print. PMID: 31887565.

59)Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 May 23;18(7):35. doi: 10.1007/s11910-018-0843-5. PMID: 29789966.

60)Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, Hatemi G, Saadoun D, Seyahi E, Prisco D, Emmi G. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Dec 21. doi: 10.1038/s41584-022-00880-7. Epub ahead of print. PMID: 36544027.

61)Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):2018-22. doi: 10.1093/rheumatology/keu233. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24907156.

62)Kötter I, Lötscher F. Behçet's Syndrome Apart From the Triple Symptom Complex: Vascular, Neurologic, Gastrointestinal, and Musculoskeletal Manifestations. A Mini Review. *Front Med (Lausanne).* 2021 Apr 9;8:639758. doi: 10.3389/fmed.2021.639758. PMID: 33898481; PMCID: PMC8063110.

63)Wu X, Li G, Huang X, Wang L, Liu W, Zhao Y, Zheng W. Behçet's disease complicated with thrombosis: a report of 93 Chinese cases. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(28):e263. doi: 10.1097/MD.0000000000000263. PMID: 25526452; PMCID: PMC4603137.

- 64)Ishibashi H. What Is Vascular Behçet's Disease? *Ann Vasc Dis.* 2018 Mar 25;11(1):52-56. doi: 10.3400/avd.ra.18-00002. PMID: 29682107; PMCID: PMC5882359.
- 65)Tuzun, H. et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J. Vasc. Surg.* 55, 157–163 (2012).
- 66)Alibaz-Oner F, Ergelen R, Mutis A, Erturk Z, Asadov R, Mumcu G, Ergun T, Direskeneli H. Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2019 May;38(5):1447-1451. doi: 10.1007/s10067-019-04470-z. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758790.
- 67)Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1997 May;36(5 Pt 1):689-96. doi: 10.1016/s0190-9622(97)80318-0. PMID: 9146529.
- 68)Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999 Jun-Jul;20(6):1015-24. PMID: 10445437; PMCID: PMC7056254.
- 69)Tugal-Tutkun I, Gupta V, Cunningham ET. Differential diagnosis of behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013 Oct;21(5):337-50. doi: 10.3109/09273948.2013.795228. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23730816.
- 70)Alan S, Ulgen MS, Akdeniz S, Alan B, Toprak N. Intima-media thickness and arterial distensibility in Behçet's disease. *Angiology.* 2004 Jul-Aug;55(4):413-9. doi: 10.1177/000331970405500408. PMID: 15258687.
- 71)Ambrose N, Pierce IT, Gatehouse PD, Haskard DO, Firmin DN. Magnetic resonance imaging of vein wall thickness in patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S99-102. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25268665.
- 72)Seyahi E, Gjoni M, Durmaz EŞ, Akbaş S, Sut N, Dikici AS, Mihmanli I, Yazici H. Increased vein wall thickness in Behçet disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019 Sep;7(5):677-684.e2. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.11.006. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30777674.
- 73) Tezcan D, Özer H, Gülcemal S, Hakbilen S, Durmaz MS, Batur A, Yilmaz S. Diagnostic Performance of Lower Extremity Venous Wall Thickness and Laboratory Findings in the Diagnosis of the Behçet Disease. *J Clin Rheumatol.* 2022 Mar 1;28(2):e521-e527. doi: 10.1097/RHU.0000000000001788. PMID: 34538847.
- 74) Kaymaz S, Yilmaz H, Ufuk F, Ütebey AR, Çobankara V, Karasu U, Albayrak Yaşar C, Ulutaş F. Ultrasonographic measurement of the vascular wall thickness and intima-media thickness in patients with Behçet's disease with symptoms or signs of vascular involvement: A cross-sectional study. *Arch Rheumatol.* 2021 Jan

14;36(2):258-266. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2021.8423. PMID: 34527931; PMCID: PMC8418758.

75)Alibaz-Oner F, Ergelen R, Yıldız Y, Aldag M, Yazici A, Cefle A, Koç E, Artım Esen B, Mumcu G, Ergun T, Direskeneli H. Femoral vein wall thickness measurement: A new diagnostic tool for Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):288-296. doi: 10.1093/rheumatology/keaa264. PMID: 32756998.

76) Atalay E, Oguz B, Sener S, Ozcan HN, Sag E, Kaya Akca U, Kasap Cuceoglu M, Balik Z, Karakaya J, Karadag O, Basaran O, Batu ED, Bilginer Y, Ozen S. A new tool supporting the diagnosis of childhood-onset Behçet's disease: venous wall thickness. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Feb 23;62(SI2):SI181-SI188. doi: 10.1093/rheumatology/keac314. PMID: 35640152.

77) Alibaz-Oner F, kutluğ ağaçkırın s, Ergelen R, Temiz F, Soydemir e, Ergun T, Direskeneli H. Common Femoral Vein Wall Thickness Measurement as a Diagnostic Test in Incomplete Behçet's Disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (suppl 9).<https://acrabstracts.org/abstract/common-femoral-vein-wall-thickness-measurement-as-a-diagnostic-test-in-incomplete-behcets-disease/>. Accessed March 6, 2023.

78)Alibaz-Oner F, Ergelen R, Ergenc I, Seven G, Yazıcı A, Cefle A, Bes C, Atug O, Direskeneli H. Femoral Vein Wall Thickness Measurement May Be a Distinctive Diagnostic Tool to Differentiate Behçet's Disease with Intestinal Involvement and Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2021 Aug;66(8):2750-2755. doi: 10.1007/s10620-020-06587-7. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32926263.

79)Dündar SV, Gençalp U, Simşek H. Familial cases of Behçet's disease. *Br J Dermatol*. 1985 Sep;113(3):319-21. doi: 10.1111/j.1365-2133.1985.tb02084.x. PMID: 4063168.

80)Yilmaz S, Cimen KA. Familial Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2010 Jun;30(8):1107-9. doi: 10.1007/s00296-009-1036-y. Epub 2009 Jul 3. PMID: 19575202.

81)Ceylan Kalın Z, Sarıcaoğlu H, Yazici S, Aydoğan K, Bülbül Başkan E. Clinical and Demographical Characteristics of Familial Behçet's Disease (Southeast Marmara Region). *Dermatology*. 2019;235(5):407-412. doi: 10.1159/000500820. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31288224.

82)Akpolat T, Koç Y, Yeniay I, Akpek G, Güllü I, Kansu E, Kiraz S, Ersoy F, Batman F, Kansu T, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med*. 1992 Nov;1(7):391-5. PMID: 1341477.

83)Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease

in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):411-22. doi: 10.3349/ymj.1997.38.6.411. PMID: 9509911.

84)Fietta P. Behçet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Jul-Aug;23(4 Suppl 38):S96-105. PMID: 16273774.

85)Gül A, Uyar FA, Inanc M, Ocal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, Koniçe M, Saruhan-Direskeneli G. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Jun;40(6):668-72. doi: 10.1093/rheumatology/40.6.668. PMID: 11426025.

86)Mehmet Karaca, Gülen Hatemi, Necdet Sut, Hasan Yazici, The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behçet's syndrome also clusters in families, *Rheumatology*, Volume 51, Issue 6, June 2012, Pages 1053–1060,

87)Yilmaz S, Simsek I, Cinar M, Erdem H, Kose O, Yazici Y, Pay S. Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 May-Jun;31(3 Suppl 77):77-83. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24064020.

88)Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Apr 12;7:20. doi: 10.1186/1750-1172-7-20. PMID: 22497990; PMCID: PMC3472229.

89)Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014 Jun;62(3):205-15. doi: 10.1007/s00005-013-0261-y. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24217985; PMCID: PMC4024130.

90)Çiçek Y, Canakçi V, Ozgöz M, Ertas U, Canakçi E. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent.* 2004 Summer;64(3):151-6. doi: 10.1111/j.1752-7325.2004.tb02745.x. PMID: 15341138.

91) Kutlubay Z, Mat CM, Aydin Ö, Demirkesen C, Calay Ö, Engin B, Tüzün Y, Yazici H. Histopathological and clinical evaluation of papulopustular lesions in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94):S101-6. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26344806.

EKLER

EK-1 : Hasta Takip Formu

Adı Soyadı: Gönderildiği merkez:
Doğum yeri/ tarihi: Cinsiyet: 1. Erkek 2.
Kadın boy: kilo:
Öğrenim durumu: Doğum Yeri(Kökeni):
Tanı Tarihi: Semptom başlangıç
zamanı:
Özgeçmiş/ Ek Hastalık: Soygeçmiş:
Sigara : 1. Evet adet/gün 2.Hayır Alkol: 1. Evet/hafta 2.Hayır
Ailede Behçet hastalığı olan kişiler var mı? 1)Evet 2)Hayır
Paterji testi: 1)Negatif 2) Pozitif HLA B51 testi : 1)Negatif 2) Pozitif
Toplam takip süresi (ay):
En son vizitte almakta olduğu tedavi:
Ailede rekürren oral aft var/yok
varis operasyon öyküsü var/yok

	1.Vasküler ol	2.Vasküler ol	3.Vasküler ol	4.Vasküler ol
Tarih				
Toplam IS kullanım süresi(ay)				
Toplam AK kullanım süresi(ay):				

Organ Tutulumu	Klinik Bulgular	Tanı tarihi
1) Evet 2) Hayır	Oral ülser	
1) Evet 2) Hayır	Genital ülser	
1) Evet 2) Hayır	Folikülit veya E.nodosum	
1) Evet 2) Hayır	Göz tutulumu	
1) Evet 2) Hayır	Romatolojik tutulum	
1) Evet 2) Hayır	Damar tutulumu	
1) Evet 2) Hayır	Nörolojik tutulum	

EK-2 : Hasta Yakını Bilgi Formu

Adı Soyadı:

Cinsiyet:

Erkek o Kadın o

Doğum yeri/ tarihi

Doğum Yeri(Kökeni):

Öğrenim durumu: İlk o Orta-Lise o Üstü o Meslek:

cep tel:

tc:

yakını olduğu behçet hastası

Özgeçmiş/ Ek Hastalık:

Soygeçmiş:

Kullandığı ilaçlar:

Sigara : 1. Evet adet/gün 2.Hayır

Alkol: 1. Evet/hafta

2.Hayır

BMI:

kilo :

boy:

paterji:

BEHÇET HASTALIĞI SORGULAMA FORMU

	Var	Yok	Ne kadar sıklıkla olur	Bir seferde kaç tane çıkar	Son 4 hafta içinde oldu mu
Oral Aft					
Genital Ülser					
Eritema Nodosum					
Follikülit*					
Artrit **					
Üveit***					
Nörolojik tutulum					
GIS tutulumu					
Vasküler tutulum					